

DEMANDE INTERNATIONALE, PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/48, 7/06, 35/78</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 92/20322 (43) Date de publication internationale: 26 novembre 1992 (26.11.92)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00444 (22) Date de dépôt international: 19 mai 1992 (19.05.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/06176 22 mai 1991 (22.05.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RE- CHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F- 92703 Colombes Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). DUMAS, Marc [FR/FR]; 54, rue de l'Industrie, F-92700 Colombes (FR).</p>		<p>(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Lo- menie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL, PARTICULARLY DERMATOLOGICAL COMPOSITION, INTEN- DED TO ENHANCE THE PIGMENTATION OF THE SKIN OR HAIR, CONTAINING A CYPERUS EX- TRACT AND PRODUCTION PROCESS (54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE, NOTAMMENT DERMATOLOGIQUE, DESTI- NÉE A FAVORISER LA PIGMENTATION DE LA PEAU OU DES CHEVEUX, CONTENANT UN EXTRAIT DE CYPERUS ET SON PROCEDE DE FABRICATION (57) Abstract The invention relates to the utilization of a Cyperus extract, particularly an extract of Cyperus rotundus L. More particular- ly, the invention relates to an extract of tubercules of Cyperus rotundus L. used for the preparation of a cosmetic or pharmaceuti- cal, particularly dermatological composition, intended to enhance the pigmentation of the skin or hair, and/or the treatment of pigmentation troubles. The invention allows to efficiently improve the pigmentation of the skin or hair. (57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation d'un extrait de Cyperus, en particulier de Cyperus rotundus L. Plus particulièrement, l'in- vention concerne l'utilisation d'un extrait de tubercules de Cyperus rotundus L. pour la préparation d'une composition cosméti- que ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, et/ou au traitement des désordres de la pigmentation. L'invention permet de favoriser de manière efficace la pigmentation de la peau ou des cheveux.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brsil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		
ES	Espagne	MG	Madagascar		

Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, contenant un extrait de Cyperus et son procédé de fabrication.

05 La présente invention concerne essentiellement une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, contenant un extrait de Cyperus destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, et son procédé de fabrication.

10 Elle concerne également l'utilisation d'un extrait de Cyperus pour la préparation d'une telle composition cosmétique ou pharmaceutique.

Les différentes espèces du genre Cyperus font partie de la famille des Cyperacées. On en compte environ 650 dispersées dans l'Ancien et le Nouveau continent, excepté dans les régions froides. Pour déterminer les espèces de ce genre, on peut se reporter à la Flore complète portative, par Gaston Bonnier et G. de Layens, p. 323 et 324. Les Cyperus, appelés également en français Souchet, sont des plantes herbacées annuelles ou pérennes. Elles possèdent généralement des rhizomes. Certaines possèdent également des tubercules. Parmi ces dernières, citons les Cyperus aureus ou Souchet tubéreux, le Cyperus esculentus, le Cyperus olivaris ou Cyperus rotundus L. que l'on trouve notamment en France dans les endroits sablonneux d'une partie du littoral méditerranéen. Les tubercules du Cyperus olivaris, ou rotundus, ont été utilisés contre les maladies de l'estomac, des poumons et de la vessie. Ils entraient dans la composition de diverses préparations pharmaceutiques, telles que l'huile de Scorpion et l'eau thérapeutique qui ne sont plus employées aujourd'hui.

30 On sait également par le document JP-A-62-234006 que des extraits de tubercules de Cyperus rotundus présentent une activité anti-inflammatoire et peuvent être utilisés pour la fabrication de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques topiques appliquées par voie externe.

35 On sait par ailleurs par le document US-A-4 908 207 que des extraits de tubercules de la plante Cyperus rotundus L., admi-

nistrés par voie orale, permettent de traiter les déficiences immunitaires.

On sait encore par le document US-A-4 696 818 que l'on peut réaliser des traitements de cure de désintoxication à l'aide
05 de compositions médicinales contenant notamment du *Cyperus rotundus* en combinaison avec d'autres extraits de plantes, notamment des racines d'*Angelica sinensis*.

Encore, on connaît par le document US-A-4 826 684 une composition pharmaceutique, contenant un mélange de terpénoïdes
10 dérivés d'un extrait des tubercules de la plante *Cyperus rotundus* L., administrée par voie orale pour le traitement des diabètes.

La présente invention est basée sur la découverte que les extraits de *Cyperus*, provenant en particulier des rhizomes ou
15 des tubercules, présentent des propriétés biologiques intéressantes utilisables dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. Il a notamment été observé par les inventeurs que ces extraits possédaient de façon inattendue une activité stimulante de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes présents dans la peau ou
20 les follicules pileux, et permettaient ainsi de favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, ainsi que de réaliser un traitement des désordres de la pigmentation de la peau et des cheveux en favorisant plus particulièrement la biosynthèse de mélanine. De très bons résultats dans ce domaine ont été obtenus
25 avec des extraits de tubercules de *Cyperus rotundus* L.

La présente invention a donc pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment
30 dermatologique, destinée en particulier à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la préparation d'une nouvelle formulation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique présentant une bonne activité de stimulation de la mélanogénèse au
35 niveau des mélanocytes présents dans la peau ou dans les follicules pileux.

La présente invention a encore pour but de fournir une solution au nouveau problème technique consistant en la fourniture d'un extrait de plante particulièrement aisé à obtenir, qui présente en lui-même une bonne activité stimulante de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes présents dans la peau ou les follicules pileux, sans avoir à réaliser l'isolation d'une substance active quelconque, ces procédés d'isolation étant en général longs et coûteux.

Tous ces nouveaux problèmes techniques sont résolus pour la première fois par la présente invention d'une manière satisfaisante, utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif un extrait de *Cyperus* éventuellement dans un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, l'extrait de *Cyperus* est un extrait de rhizomes ou de tubercules. Avantageusement, il s'agit d'un extrait de tubercules de *Cyperus rotundus*.

Selon une autre caractéristique, on utilise un extrait organique de *Cyperus*, en particulier de rhizomes ou de tubercules, obtenu avantageusement par un procédé comprenant au moins une étape d'extraction avec un solvant choisi parmi le groupe constitué par le méthanol, l'éthanol ou un mélange hydroalcoolique de ces alcools, l'acétate d'éthyle et le dichlorométhane. D'une façon plus générale, on peut utiliser également comme solvant, des solvants organiques, tels que les hydrocarbures aromatiques, des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques halogénés, des éthers dialcoyliques, des dialcoyl-cétones, des alcanols, des acides carboxyliques et leurs esters ou d'autres solvants, comme le diméthylformamide, le dioxanne, le tétrahydrofurane et le diméthylsulfoxyde. Parmi les solvants précités, des solvants préférés sont le benzène, le toluène ou le xylène, le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, le méthanol ou

L'éthanol. Le rapport de la matière végétale à l'agent d'extraction n'est pas critique, toutefois il est généralement compris entre 1 : 5 et 1 : 20 parties en poids, et il est préférentiellement de 1 : 10 environ. L'extraction s'effectue à des températures comprises entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant utilisé pour l'extraction. Une technique avantageuse d'extraction est la technique dite d'extraction au Soxhlet. Il peut être avantageux et dans certains cas nécessaire d'évaporer le solvant par exemple par lyophilisation et de reprendre les extraits bruts en vue d'une purification. Dans le cadre de la présente invention, l'extraction alcoolique est particulièrement intéressante, notamment en fin de procédure d'obtention de l'extrait en raison du caractère habituellement peu toxique des alcools. Ainsi un alcool particulièrement avantageux est l'éthanol ou le méthanol.

D'une façon générale, la concentration des extraits utilisés conformément à la présente invention, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, exprimée en poids sec est comprise entre 0,002% et 5% en poids, de préférence entre 0,01 % et 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon la présente invention, peuvent être appliquées par voie topique pour favoriser la pigmentation de la peau et des cheveux, en particulier dans des compositions se présentant sous forme de crèmes, de gels ou de lotions destinées à l'application sur la peau ou les cheveux.

Ainsi, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon l'invention trouvent diverses applications en cosmétologie ou en dermatologie, en particulier lorsque l'augmentation de la pigmentation est recherchée. Par exemple, ces compositions peuvent être utilisées comme produits solaires pour accélérer ou intensifier le bronzage, ce qui, outre l'avantage esthétique souvent recherché, permet de renforcer les défenses naturelles contre le rayonnement ultraviolet par l'augmentation du taux de mélanine dans l'épiderme. Ces compositions peuvent encore être utilisées, par exemple sous forme

de crèmes, pour donner à la peau un aspect plus hâlé, ou encore, sous forme de lotions, pour la prévention et le traitement de l'apparition des cheveux gris. Par ailleurs, en dermatologie, les compositions selon la présente invention peuvent être utilisées
05 comme agents thérapeutiques, seules ou en association avec d'autres médicaments, en particulier en administration topique dans le traitement des dysfonctionnements de la mélanogénèse.

Avantageusement, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques selon l'invention, destinées à l'administration topique,
10 contiennent au moins un agent favorisant la pénétration et la diffusion au niveau des structures cutanées concernées tel que ceux utilisés couramment dans les domaines de la cosmétologie et de la dermo-pharmacie comme par exemple, le glycérol, le propylèneglycol, l'acide oléique ou les huiles essentielles, notamment le menthol et
15 l'eucalyptol.

Selon un mode de réalisation avantageux, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre une xanthine, en particulier la 1-méthylxanthine, la 3-méthylxanthine, la 3-isobutylméthylxanthine (IBMX) ou la théophylline, de
20 préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 2%, et encore de préférence comprise entre 0,01% et 0,5%, par rapport au poids total de la composition.

Selon un autre mode de réalisation, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre de
25 la tyrosine ou l'un de ses dérivés, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 10%, par rapport au poids total de la composition.

Selon encore un autre mode de réalisation, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient
30 en outre au moins une autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi les vitamines, en particulier les vitamines B, la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants, tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papilles, tel que défini dans le document EP-A-272 920, des hydrolysats de kératine, des oligo-éléments tels que zinc, sélénium,
35

cuivre, des inhibiteurs de 5 α -réductase, tels que progestérone, cyprotérone acétate, minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou encore un extrait de
05 *Serenoa repens*.

Selon encore un autre mode de réalisation, une composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention contient en outre des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes, incorporant ou non l'extrait de *Cyperus* précédemment défini.

10 Selon un deuxième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un extrait de *Cyperus* tel que
15 précédemment défini dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un extrait de *Cyperus*, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment
20 dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux et/ou au traitement des désordres de la pigmentation de la peau et des cheveux, telle que définie précédemment.

Enfin, selon un dernier aspect, la présente invention concerne encore un procédé de traitement de la peau ou des
25 cheveux pour favoriser la pigmentation, caractérisé en ce qu'il comprend l'application en une quantité efficace pour réaliser une pigmentation, d'au moins un extrait de *Cyperus* tel que précédemment défini, incorporé dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

30 Dans tous les aspects précédents de la présente invention, on peut prévoir la présence de phases lamellaires lipidiques hydratées ou de liposomes, incorporant ou non l'extrait de *Cyperus* précité.

Le terme "lipidique" dans l'expression "phase lamellaire
35 lipidique" couvre toutes les substances comprenant une chaîne car-

bonée dite grasse, comportant généralement plus de 5 atomes de carbone, cette substance étant habituellement dénommée "lipide".

Selon l'invention, on utilise à titre de lipide, pour former les phases lamellaires lipidiques, ou les liposomes, des lipides amphiphiles, c'est-à-dire constitués de moléculaires possédant un groupe hydrophile indifféremment ionique ou non ionique et un groupe lipophile, ces lipides amphiphiles étant susceptibles de former des phases lamellaires lipidiques ou des liposomes, en présence d'une phase aqueuse, selon la quantité d'eau dans le mélange.

En particulier, parmi ces lipides, on peut citer : les phospholipides, les phosphoaminolipides, les glycolipides, les alcools gras polyoxyéthylénés, les esters de polyol éventuellement polyoxyéthylénés. De telles substances sont par exemple constituées par une lécithine d'oeuf ou de soja, une phosphatidyle sérine, une sphingomyéline, un cérébroside ou un stéarate de polyglycérol oxyéthyléné.

De préférence, selon l'invention, on utilise un mélange lipidique constitué d'au moins un lipide amphiphile et d'au moins un lipide hydrophobe tel que stérol, comme le cholestérol ou le β -sitostérol. La quantité, exprimée en mole, de lipide hydrophobe ne doit généralement pas être supérieure à la quantité de lipide amphiphile, et de préférence elle ne doit pas être supérieure à 0,5 fois cette quantité.

L'incorporation en des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes, des composés ou des extraits contenant ces composés, utilisés conformément à la présente invention, peut être réalisée selon des techniques de préparation connues, décrites par exemple dans le document EP-B1-0 087 993, éventuellement en combinaison avec le document EP-B1-0 107 559.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence à plusieurs exemples donnés simplement à titre d'illustration et qui ne saurait donc en aucune façon limiter la portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

EXEMPLE 1Obtention d'un extrait de Cyperus rotundus L.

On traite au reflux pendant 3 h 500 g de tubercules de
Cyperus rotundus L. avec une quantité suffisante de méthanol pour
05 baigner complètement la matière végétale.

On filtre les extraits méthanoliques et on évapore le
filtrat méthanolique sous pression réduite, puis on lyophilise. On
obtient ainsi l'extrait de tubercules de Cyperus rotundus appelé
10 extrait I₁.

EXEMPLE 2

En opérant comme décrit à l'exemple 1, mais en utilisant
la plante entière et comme solvant l'acétate d'éthyle, on obtient
un extrait de Cyperus rotundus dénommé extrait I₂.

15

EXEMPLE 3Incorporation d'un extrait de tubercules de Cyperus rotundus dans
des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes

Un extrait de tubercules de Cyperus rotundus obtenu con-
formément à l'exemple 1 est incorporé dans des phases lamellaires
20 lipidiques hydratées ou dans des liposomes selon la technique de
préparation suivante :

on pèse :

- lécithine de soja : 1,8 g
- 25 - β -sitostérol : 0,2 g
- extrait de Cyperus lyophilisé I₁ de l'exemple 1 : 0,03 g

Ces constituants sont dissous dans un mélange constitué
de 25 ml de dichlorométhane et 10 ml de méthanol.

On évapore le mélange ainsi obtenu dans un ballon rotatif
30 à température de 60°C sous pression réduite.

Le film lipidique ainsi obtenu est alors repris et dis-
persé sous agitation dans de l'eau distillée qsp 50 g, à tempéra-
ture ambiante pendant 12 h.

La suspension de vésicules lipidiques obtenue est ensuite
35 homogénéisée par un traitement aux ultrasons pendant 10 min à 4°C,
sous puissance de 150 W.

La taille moyenne des liposomes ainsi obtenus est d'environ 140 nm.

05 Selon une variante de réalisation avantageuse, on gélifie ensuite cette suspension en la mélangeant à 50 g de gel de Carbopol[®] 940 à 1,25% préparé séparément de façon classique. On obtient ainsi 100 g environ d'une suspension gélifiée de liposomes encapsulant l'extrait de *Cyperus rotundus*, dont la concentration est d'environ 0,030% par rapport au poids total de la suspension.

10 EXEMPLE 4

Mesure de l'activité d'un extrait de *Cyperus rotundus* L. selon l'invention sur les mélanocytes en culture

Protocole :

15 Des mélanocytes murins S91 ensemencés à raison de $2 \cdot 10^5$ cellules par boîte sont cultivés sur un milieu approprié de manière classique, comprenant du milieu EMEM complété, 1 % de sérum de veau foetal et 0,08 µg de Mitomycine C. 24 h après l'ensemencement, le produit à tester dilué dans du DMSO et incorporé dans du milieu frais est introduit dans la culture.

20 Après 5 j, on prélève les cellules que l'on isole par centrifugation et on récupère le culot cellulaire que l'on dissout dans de la soude 0,5 N.

25 On procède à la lecture de la densité optique sur un spectrophotomètre à 405 nm, ce qui permet d'évaluer la quantité de mélanine formée par comparaison à la densité optique d'une solution de mélanine de concentration connue.

On procède également au comptage des cellules, et on calcule le taux de mélanine formée par cellule.

30 Un extrait de *Cyperus rotundus* a été testé, à diverses concentrations en µg/ml, en utilisant comme témoin positif une culture recevant de la β-MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone), à la concentration de $2 \cdot 10^{-8}$ M.

L'activité A de stimulation de la mélanogénèse par les produits selon l'invention est calculée par la formule suivante :

$$A = \frac{q_p - q_o}{q_t - q_o} \times 100$$

05 dans laquelle les grandeurs q représentent les quantités de
mélanine formée

q_p = culture recevant le produit à tester

q_t = culture recevant la β MSH

q_o = culture témoin ne recevant aucun produit.

10 L'activité de l'extrait testé à différentes concentra-
tions, calculée selon la formule ci-dessus, figure au tableau I
ci-après.

15 TABLEAU I

Extrait de *Cyperus rotundus* L. (exemple 1)

Concentration produit $\mu\text{g/ml}$	nombres de cellules par boîte $\times 10^3$	Mélanine μg pour 10^6 cellules	Activité t %	
20 Témoin (DMSO aucun produit)	152 ± 8	65 ± 1	0	
β -MSH à $2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$	158 ± 5	149 ± 3	100	
25 2,5	147 ± 3	71 ± 4	+8	NS
10	148 ± 7	84 ± 0	+25	S
25	147 ± 7	94 ± 3	+38	S
50	155 ± 8	96 ± 3	+41	S

30

35 Il résulte à partir du tableau I ci-dessus que l'extrait
de *Cyperus* selon l'invention stimule la production de mélanine dans
une proportion significative, ce qui représente un résultat tout à
fait inattendu pour un homme de l'art.

On donnera ci-après divers exemples de formulation de composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique.

EXEMPLE 5

05 Gel bronzant pour le visage

Extrait de Cyperus (poids sec) selon l'exemple 1	0,1	g
Ethanol	40,-	g
Eau distillée	20,-	g
Gel Carbopol [®] 940 à 1%	qsp 100	g

10

EXEMPLE 6

Crème solaire bronzante

Extrait de Cyperus (poids sec) selon l'exemple 1	0,02	g
Stéarate d'isocétyle	8,-	g
15 Huile d'arachide hydrogénée	10,-	g
Huile de lanoline	3,5	g
Alcool cétylique	5,-	g
Alcool stéarylique	2,5	g
Huile de vaseline légère	10,-	g
20 Monoester phosphorique de l'alcool cétylique OE neutralisé	3,-	g
Octylméthoxy cinnamate	5,-	g

Cette phase est émulsionnée avec une phase aqueuse qsp
100 g contenant :

25

Pantothénol	0,1	g
Conservateurs	0,2	g

EXEMPLE 7

30 Lotion pour renforcer la protection solaire naturelle

Alcool	42,5	g
Propylèneglycol	3,-	g
Menthol	0,05	g
Hydroxypropylméthylcellulose	1,5	g
35 Extrait de Cyperus selon l'exemple 1	0,03	g
Excipients aqueux parfumés	qsp 100	g

Cette lotion est appliquée localement, de préférence deux fois par jour, quotidiennement pendant 3 à 8 jours précédant les expositions prolongées au soleil.

Les applications quotidiennes peuvent être poursuivies
05 lors de la période d'exposition.

EXEMPLE 8

Lotion tonique capillaire contre les cheveux gris

	Extrait de Cyperus selon l'exemple 2	0,01	g
10	3-méthylxanthine	0,03	g
	Alcool	30,-	g
	Excipients aqueux parfumés avec solubilisant de parfum	qsp 100	g

Cette lotion peut être appliquée sur les cheveux et le
15 cuir chevelu deux fois par jour par cures de trois mois.

EXEMPLE 9

Lotion tonique capillaire contre les cheveux gris

	Extrait de Cyperus rotundus selon l'exemple 1	1,0	g
20	Propylèneglycol	5,0	g
	Solubilisant de parfum (Crémophor RH 40 [®])	0,5	g
	Ethanol	35,0	g
	Excipients aqueux parfumés qsp	100,0	g

Cette lotion peut être appliquée sur les cheveux et le
25 cuir chevelu deux fois par jour pour un traitement d'attaque destiné à diminuer rapidement l'apparition des cheveux blancs.

EXEMPLE 10

Gel dermatologique destiné à favoriser la pigmentation de la peau

30	Extrait de Cyperus selon l'exemple 1	0,1	g
	Ethanol	35,0	g
	Eau distillée	15,0	g
	Excipient gélifiant, par exemple		
	Gel de Carbopol 940 [®] à 1,25 %	qsp 100	g

35 Ce gel est utilisé 1 à 2 fois par jour en application locale sur les zones de la peau à traiter.

EXEMPLE 11Lotion capillaire contre les cheveux gris

	Extrait de Cyperus selon l'exemple 1	0,03 g
	L-tyrosine éthyl ester, HCl	1,0 g
05	Ethanol	40,0 g
	Excipient aqueux parfumé avec solubilisant de parfum	qsp 100 g

10 Cette lotion, appliquée sur les cheveux et le cuir chevelu quotidiennement, permet de retarder l'apparition de cheveux gris.

EXEMPLE 12Gel bronzant

15	Extrait de Cyperus selon l'exemple 1	0,02 g
	Filtre solaire (EUSOLEX 232 TS [®])	8,0 g
	Ethanol	40,0 g
	Excipient gélifiant (comprenant : Carbopol 940 [®] à 1,25 %)	qsp 100 g

20

EXEMPLE 13Lotion prévenant l'apparition des cheveux gris

	Suspension de liposomes encapsulant un extrait de Cyperus, selon l'exemple 3	50 g
25	Carbopol 940 [®]	0,05 g
	Tyrosinate de glucose	0,05 g
	Complexe d'oligo-élément	0,1 g
	Théophylline	0,01 g
	Conservateur	0,05 g
30	Excipient aqueux, par exemple eau distillée	qsp 100 ml

On applique cette solution le soir sur le cuir chevelu au niveau des zones grisonnantes par cure de 4 mois.

EXEMPLE 14Lotion pour le corps

	Extrait de Cyperus rotundus selon l'exemple 1	0,01 g
	N-malyltyrosine	1,00 g
05	Propylèneglycol	3,00 g
	Excipients aqueux parfumés avec solubilisant	qsp 100,00 g

Naturellement, l'invention comprend tous les moyens
constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que
10 leurs diverses combinaisons.

REVENDICATIONS

05 1. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif un extrait de *Cyperus* éventuellement dans un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un extrait de rhizomes ou de tubercules, en particulier un extrait de tubercules de *Cyperus rotundus* L.

15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'extrait de *Cyperus* précité est un extrait organique de *Cyperus*, en particulier de rhizomes ou de tubercules de *Cyperus*, de préférence obtenu par un procédé comprenant au moins une étape d'extraction avec un solvant choisi parmi le groupe constitué par le méthanol, l'éthanol ou un mélange hydroalcoolique de ces alcools, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle.

20 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la concentration en extrait de *Cyperus* précité, exprimée en poids sec, est comprise entre 0,002% et 5% en en poids, de préférence entre 0,01% et 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.

25 5. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient en outre une xanthine, en particulier la 1-méthylxanthine, la 3-méthylxanthine, l'IBMX ou la théophylline, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001 et 2%, et encore de préférence comprise entre 0,01% et 0,5%, par rapport au poids total de la composition.

30 6. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient en outre de la tyrosine ou l'un de ses dérivés, de préférence à une concentration pondérale comprise entre 0,001% et 10%, par rapport au poids total de la composition.

35 7. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins une

autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi les vitamines, en particulier les vitamines B, la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants, tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papilles, des hydrolysats
05 de kératine, des oligo-éléments tels que zinc, sélénium, cuivre, des inhibiteurs de 5 α -réductase, tels que progestérone, cyprotérone acétate, minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthyl-carbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou encore un extrait
10 de *Serenoa repens*.

8. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes incorporant ou non l'extrait de *Cyperus* précité.

15 9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'on formule la composition sous une forme permettant une application topique, en particulier sous forme de crème, de gel ou de lotion destiné à l'application sur la peau ou sur les cheveux.

20 10. Procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un extrait de *Cyperus* tel que précédemment défini, dans un excipient, véhicule ou support
25 cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

11. Utilisation d'un extrait de *Cyperus*, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux et/ou au traitement des désordres de la
30 pigmentation de la peau et des cheveux telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ A 61 K 7/48 A 61 K 7/06 A 61 K 35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Patent Abstracts of Japan, Vol. 14, No. 211 (C-715), 2 May 1990, & JP,A,2048515 (SHISEIDO) 19 February 1990, see abstract ----	1-11
A	Patent Abstracts of Japan, Vol. 12, No. 103 (C-485), 5 April 1988, & JP,A,62234006 (SHISEIDO) 14 October 1987, see abstract (cited in the application) ----	1-11
A	Patent Abstracts of Japan, Vol. 12, No. 75 (C-480), 9 March 1988, & JP,A,62212319 (NIPPON KAIHATSU CONSULTANT K.K.) 18 September 1987, see abstract -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 1992 (23.07.92)

Date of mailing of the international search report

26 August 1992 (26.08.92)

Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/00444

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int. Cl. 5 A 61 K 7/48 A 61 K 7/06 A 61 K 35/78		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
Int. Cl. 5	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	Patent Abstracts of Japan, vol. 14, no. 211 (C-715), 2 mai 1990, & JP,A,2048515 (SHISEIDO) 19 février 1990, voir le résumé ---	1-11
A	Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 103 (C-485), 5 avril 1988, & JP,A,62234006 (SHISEIDO) 14 octobre 1987, voir le résumé (citée dans la demande) ---	1-11
A	Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 75 (C-480), 9 mars 1988, & JP,A,62212319 (NIPPON KAIHATSU CONSULTANT K.K.) 18 septembre 1987, voir le résumé -----	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
23-07-1992	26.08.92	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	FISCHER J.P.	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.